



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94115651.6

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07D211/06

[43]公开日 1995年8月2日

[22]申请日 94.9.1

[30]优先权

[32]93.9.2 [33]US[31]116,385

[71]申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 E·莫哈西

J·P·奥布赖恩

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 杨九昌

A61K 31/445

说明书页数:

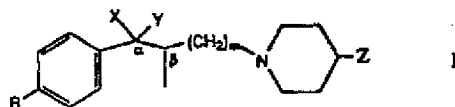
附图页数:

[54]发明名称 苯基链烷醇胺衍生物

[57]摘要

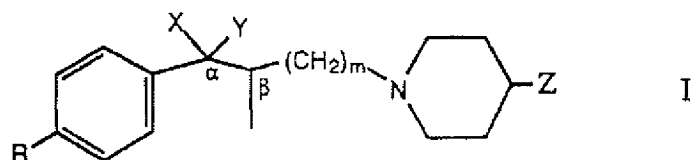
式 I 化合物或其药用可接受的盐能降低毒素对中枢神经元的有害作用, 因此用于治疗局部缺血、中风、缺氧等症。

式中 R、X、Y 和 Z 的定义同说明书。



(BJ)第 1456 号

1. 式 I 的化合物或其对映体或非对映体及其可药用的盐:



其中

R 为氢、羟基、或芳基低级烷氧基;

X 为氢;

Y 为羟基或氢;

或 X 和 Y 一起是氧;

Z 为芳基低级烷基; 和

m 为 1 至 4 的整数;

但式 I 的 R, R 非对映体除外, 其中 X 为氢, Y 为羟基, R 为苄氧基, Z 为苄基, 且 m 为 1。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 m 为 1 或 2。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R 是氢或羟基, Y 是羟基且 Z 是苄基或苯乙基。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R 是羟基, Z 是苄基且 m 为 1。

5. (R\*, S\*)-外消旋- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苄基甲基)-1-哌啶丙醇。

6. [R-(R\*, S\*)]- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基

- 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶丙醇。

7. [ S - ( R\*, S\* ) ] -  $\alpha$  - ( 4 - 羟基苯基 ) -  $\beta$  - 甲基 - 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶丙醇。

8. ( R\*, S\* ) - 外消旋 -  $\beta$  - 甲基 -  $\alpha$  - [ 4 - ( 苯基甲氧基 ) 苯基 ] - 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶丙醇；

( R\*, S\* ) - 外消旋 -  $\alpha$  - ( 4 - 羟基苯基 ) -  $\beta$  - 甲基 - 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶丙醇；

外消旋 - 4 - [ 2 - 甲基 - 3 - [ 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶基 ] 丁基 ] 苯酚；

( R\*, S\* ) - 外消旋 -  $\alpha$  - ( 4 - 羟基苯基 ) -  $\beta$  - 甲基 - 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶丁醇；

外消旋 - 4 - [ 2 - 甲基 - 4 - [ 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶基 ] 丙基 ] 苯酚；

( S ) - 2 - 甲基 - 1 - [ 4 - ( 苯基甲氧基 ) 苯基 ] - 3 - [ 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶基 ] - 1 - 丙酮；

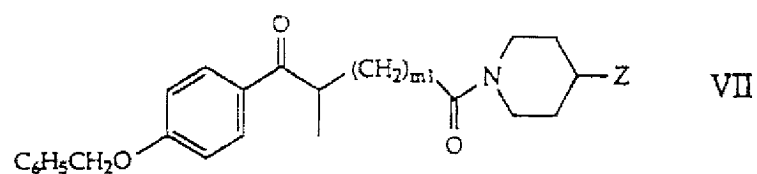
[ R - ( R\*, S\* ) ] -  $\alpha$  - ( 4 - 羟基苯基 ) -  $\beta$  - 甲基 - 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶丙醇；

[ S - ( R\*, S\* ) ] -  $\alpha$  - ( 4 - 羟基苯基 ) -  $\beta$  - 甲基 - 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶丙醇；

外消旋 - ( 2 - 甲基 - 3 - 苯基丙基 ) - 4 - ( 苯基甲基 ) 哌啶；  
和

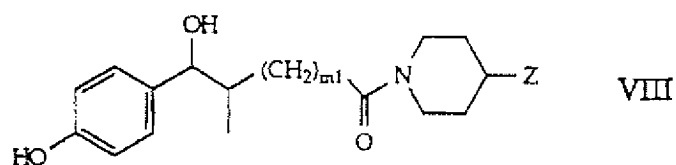
( R\*, R\* ) - 外消旋 -  $\alpha$  - ( 4 - 羟基苯基 ) -  $\beta$  - 甲基 - 4 - ( 苯基甲基 ) - 1 - 哌啶丙醇。

9. 式VII化合物



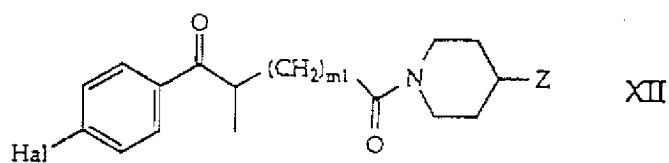
其中Z为芳基低级烷基，且m1为1至3的整数。

10. 式VIII化合物



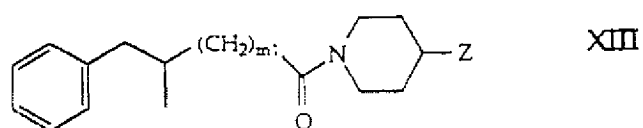
其中m1是1至3的整数，且Z是芳基低级烷基。

11. 式IX的化合物



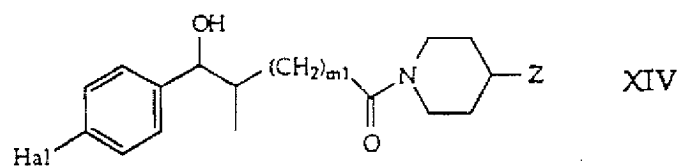
其中Hal是卤素，m1是1至3的整数，且Z是芳基低级烷基。

1 2 . 式XIII的化合物



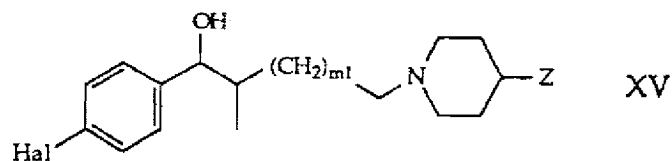
其中m 1 是1 - 3 的整数，且Z 是芳基低级烷基。

1 3 . 式XIV的化合物



其中Hal是卤素，m 1 是1 至3 的整数且Z 是芳基低级烷基。

1 4 . 式XV化合物



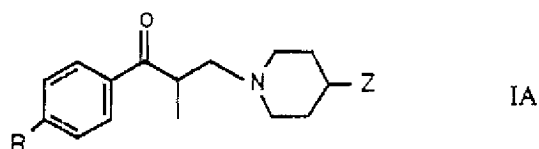
其中Hal是卤素，m 1 是1 至3 的整数且Z 是芳基低级烷基。

1 5 . 根据权利要求1 - 8 中任一权项的化合物用作治疗活性物质。

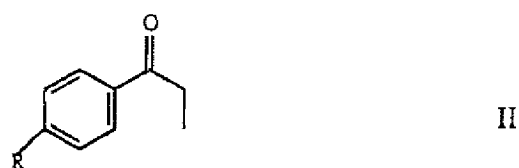
1 6 . 根据权利要求1 - 8 中任一权项的化合物在治疗神经变性的疾病，如局部缺血、中风和缺氧的药物中的应用。

1 7 . 根据权利要求1 - 8 中任一权项的化合物的制备方法，其中包括：

a) 为了制备其中 R 和 Z 如权利要求 1 定义的式 I A 化合物



使其中 R 如权利要求 1 定义的式 II 化合物与其中 Z 如权利要求 1 定义的式 III 化合物和多聚甲醛反应



或者

b) 为了制备其中 X 和 Y 为氢的式 I 化合物，在适合的催化剂如钨 / 碳存在下，催化氢化其中 X 和 Y 一起是氧的式 I 化合物；或者

c) 为了制备其中 X 是氢和 Y 是羟基的式 I 化合物，在适当催化剂如钨 / 碳存在下用氢或用碱金属氢化物的配合物（如硼氢化铝锂或硼氢化钾还原）其中 X 和 Y 一起是氧的式 I 化合物；或者

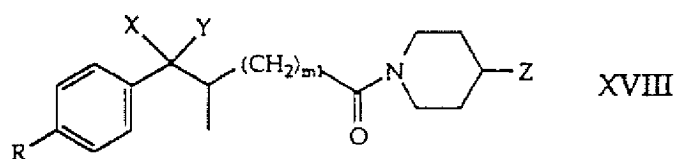
d) 为了制备其中 X 和 Y 是氢的式 I 化合物，用甲硼烷二甲硫配合物还原其中 X 是氢和 Y 是羟基的式 I 化合物；或者

e) 为了制备其中 R 是 OH 的式 I 化合物，将其中 R 为苯氧基的式 I 化合物去苯基化；或者

f) 为了制备其中 R 是芳基低级烷氧基的式 I 化合物，将其中 R 是羟基的式 I 化合物与相应的芳基烷基卤化合物反应；或者

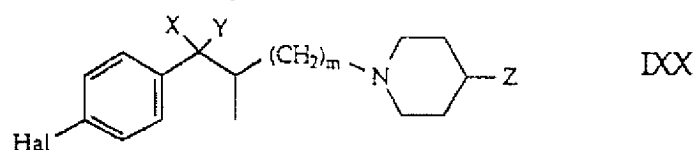
g) 为了制备其中 X 和 Y 一同是氧的式 I 化合物，将其中 X 和 Y 是氢，或 X 是氢且 Y 是羟基的式 I 化合物氧化；或者

h) 为了制备其中 X 和 Y 是氢，或 X 是氢且 Y 是羟基的式 I 化合物，用碱金属氢化物的配合物或甲硼烷二甲硫的配合物还原式 XV III 的化合物



其中 R, X, Y 和 Z 如权利要求 1 中定义，且 m 为 1 - 3；或者

i) 为了制备其中 R 是氢的式 I 化合物，在适当催化剂如钯/碳存在下，用氢气使下式化合物去卤化



其中 X、Y 和 Z 如权利要求 1 中定义，且 m 为 1 - 4；或者

j) 为了制备光学纯的式 I 化合物，将外消旋的混合物拆分成为其对映体成分；或者

k) 为了制备其中 X 和 Y 一起是氧的外消旋的式 I 化合物，使相应的光学纯度的化合物外消旋化；和

l) 如果需要，将式 I 化合物转化成可药用的盐。

18. 一种含有权利要求1-8中任一权项的化合物和药用惰性赋形剂的药物。

19. 一种权利要求18的、降低神经毒素对中枢神经元损伤作用以控制或预防神经变性疾病，如局部缺血，中风和缺氧的药物。

20. 权利要求1-8中任一权项的化合物在控制或预防疾病中的应用。

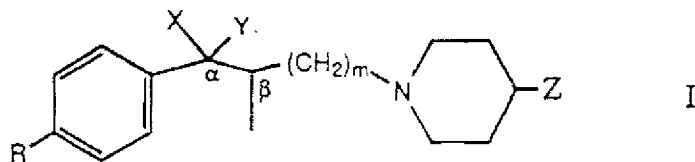
21. 根据权利要求1-8中任一权项的能降低神经毒素对中枢神经元损伤的化合物在控制或预防神经变性的疾病如局部缺血，中风和缺氧中的应用。

22. 根据权利要求1-8中任一权项的化合物用于制备防治神经变性的疾病，如局部缺血，中风和缺氧的药用组合物。



苯基链烷醇胺衍生物

本发明涉及下式的化合物或其对映体或非对映体及其可药用的盐：



其中

R 为氢、羟基、或芳基低级烷氧基；

X 为氢；

Y 为羟基或氢；

或 X 和 Y 一起是氧；

Z 为芳基低级烷基；和

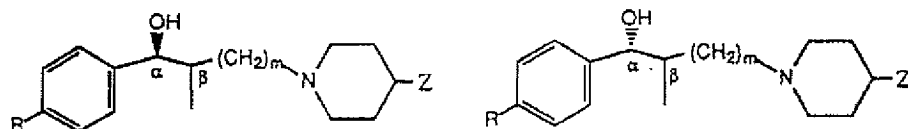
m 为 1 至 4 的整数；

但式 I 的 R, R 非对映体除外，其中 X 为氢，Y 为羟基，R 为苄氧基，Z 为苄基，且 m 为 1。

式 I 化合物在  $\alpha$ - 和  $\beta$ - 位含有两个不对称中心。因此，式 I 化合物存在非对映体，即，赤型 (R\*, S\*) 或苏型 (R\*, R\*) 异构体。

本文中采用的术语“赤型”和“苏型”指的是在下列的式 I' 和式 II' 化合物的  $\alpha$ - 位和  $\beta$ - 位，当存在羟基和甲基取代基时它们的

相对构型，它们是外消旋物。但是，式 I' 和式 II'' 的赤型和苏型外消旋物的对映体是本发明的一部分。



I'-(±)-赤型

I''-(±)-苏型

式 I 化合物可减少神经毒素伤害的有害作用，因此可用来治疗神经变性的疾病，如，中风、局部缺血、缺氧、低血糖、癫痫，等等。

本发明的目的是式 I 化合物及其可药用的盐本身和用作治疗用活性物质；这些化合物的制备；含有这些化合物的药物和所述药物的制备；以及式 I 化合物和其可药用的盐在控制和预防疾病或促进身体健康，特别是控制或预防神经变性的疾病，如中风，局部缺血、缺氧、低血糖、癫痫，等等中的应用。本发明的另一目的是式 VII、VIII、XII、XIII、XIV 和 XV 的中间体化合物。

本发明的另一个方面涉及降低毒素对中枢神经元损伤的副作用的方法，它包括给予需要这种治疗的宿主有效量的式 I 化合物。

用于本说明书中的下述一般术语的意义，不考虑被提及的术语是单独出现或是以组合形式出现，均是适用的。

本文中使用的术语“烷基”，无论单独或以组合形式存在，都表示含有 1 至 7 碳原子的直链烷基或支链烷基，优选含有 1 至 4 碳原子例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等等。以单独或以组合形式存在的术语“芳基”表示由芳香烃衍生的基团，例如，苯基或萘基，优选苯基，它们可以是未被取代的，或被一个或多个选自烷基

烷氧基、羟基或卤素，优选羟基或卤素的取代基所取代。

术语“卤素”表示氯、碘、氟或溴，术语“烷氧基”表示与氧原子连接的上述定义的烷基，烷氧基的实例为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基，等等。

在优选的式 I 化合物中，R 是氢或羟基，Y 是羟基，Z 是未取代的苄基或苯乙基且 m 是 1 或 2。

在式 I 化合物特别优选的实例中，R 是羟基，Y 是羟基，Z 是未取代的苄基且 m 是 1。

式 I 化合物的实例是：

(R\*, S\*)-外消旋-β-甲基-α-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇；

(R\*, S\*)-外消旋-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇；

外消旋-4-[2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]丙基]苯酚；

(R\*, S\*)-外消旋-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丁醇；

外消旋-4-[2-甲基-4-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]丁基]苯酚；

(S)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮；

[R-(R\*, S\*)]-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇；

[S-(R\*, S\*)]-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-

— ( 苯基甲基 ) — 1 — 哌啶丙醇 ;

外消旋 — ( 2 — 甲基 — 3 — 苯基丙基 ) — 4 — ( 苯基甲基 ) 哌啶 ;

和

( R\* , R\* ) — 外消旋 —  $\alpha$  — ( 4 — 羟基苯基 ) —  $\beta$  — 甲基 — 4

— ( 苯基甲基 ) — 1 — 哌啶丙醇。

特别优选的式 I 化合物是 :

( R\* , S\* ) — 外消旋 —  $\alpha$  — ( 4 — 羟基苯基 ) —  $\beta$  — 甲基 — 4

— ( 苯基甲基 ) — 1 — 哌啶丙醇 ;

[ R — ( R\* , S\* ) ] —  $\alpha$  — ( 4 — 羟基苯基 ) —  $\beta$  — 甲基 — 4

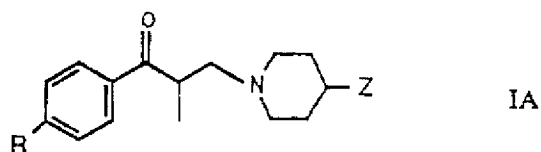
— ( 苯基甲基 ) — 1 — 哌啶丙醇 ; 和

[ S — ( R\* , S\* ) ] —  $\alpha$  — ( 4 — 羟基苯基 ) —  $\beta$  — 甲基 — 4

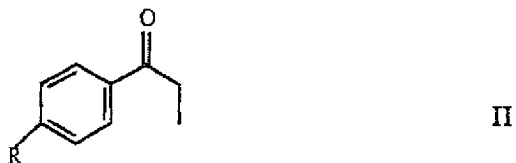
— ( 苯基甲基 ) — 1 — 哌啶丙醇。

本发明的式 I 化合物及其可药用的盐可根据下述方法制备 :

a ) 为了制备其中 R 和 Z 如上述定义的式 I A 化合物



使其中 R 如上述定义的式 II 化合物与其中 Z 如上述定义的式 III 化合物和多聚甲醛反应





III

;

或者

b) 为了制备其中X和Y为氢的式I化合物，在适合的催化剂如钨／碳存在下，催化氢化其中X和Y一起是氧的式I化合物；或者

c) 为了制备其中X是氢和Y是羟基的式I化合物，在适当催化剂如钨／碳存在下用氢或用碱金属氢化物的配合物（如硼氢化铝锂或硼氢化钾）还原 其中X和Y一起是氧的式I化合物；或者

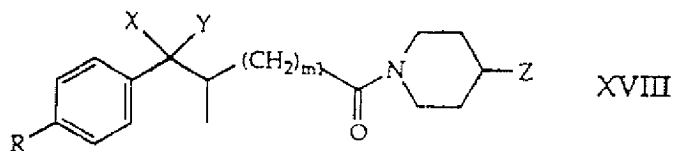
d) 为了制备其中X和Y是氢的式I化合物，用甲硼烷二甲硫配合物还原其中X是氢和Y是羟基的式I化合物；或者

e) 为了制备其中R是OH的式I化合物，将其中R为苄氧基的式I化合物去苄基化；或者

f) 为了制备其中R是芳基低级烷氧基的式I化合物，将其中R是羟基的式I化合物与相应的芳基烷基卤化合物反应；或者

g) 为了制备其中X和Y一同是氧的式I化合物，将其中X和Y是氢，或X是氢且Y是羟基的式I化合物氧化；或者

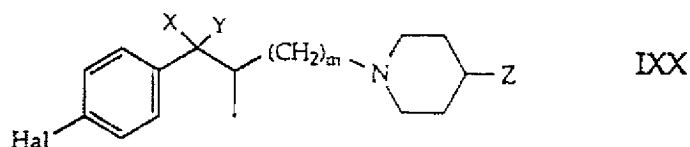
h) 为了制备其中X和Y是氢，或X是氢且Y是羟基的式I化合物，用碱金属氢化物的配合物或甲硼烷二甲硫的配合物还原式XV III的化合物



XVIII

其中 R, X, Y 和 Z 如上述定义且 m 为 1 - 3 ; 或者

i) 为了制备其中 R 是氢的式 I 化合物, 在适当催化剂如钯/碳存在下, 用氢气使下式化合物去卤化



其中 X, Y 和 Z 如上述定义, 且 m 为 1 - 4 ; 或者

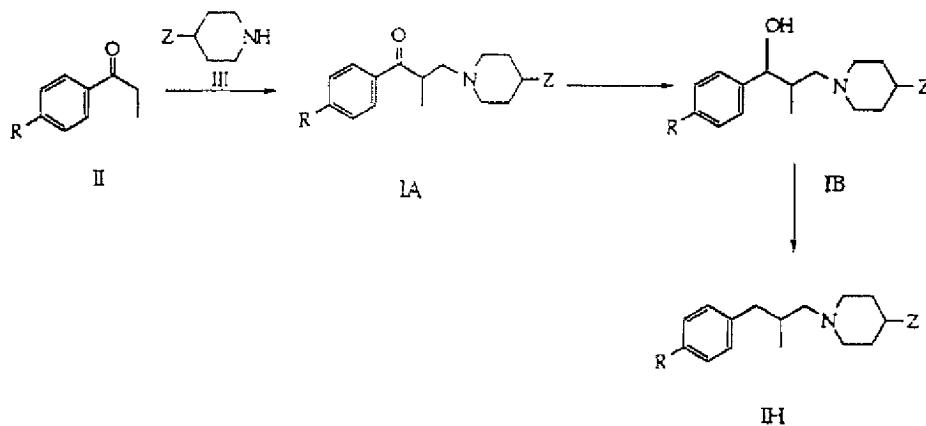
j) 为了制备光学纯的式 I 化合物, 将外消旋的混合物拆分为其对应映体成分; 或者

k) 为了制备其中 X 和 Y 一起是氧的外消旋的式 I 化合物, 使相应的光学纯度的化合物外消旋化; 和

l) 如果需要, 将式 I 化合物转化成可药用的盐。

上述 a) - l) 的各种方法的反应条件, 更详细的描述于下述反应式 1 - 7 中:

反应式 1



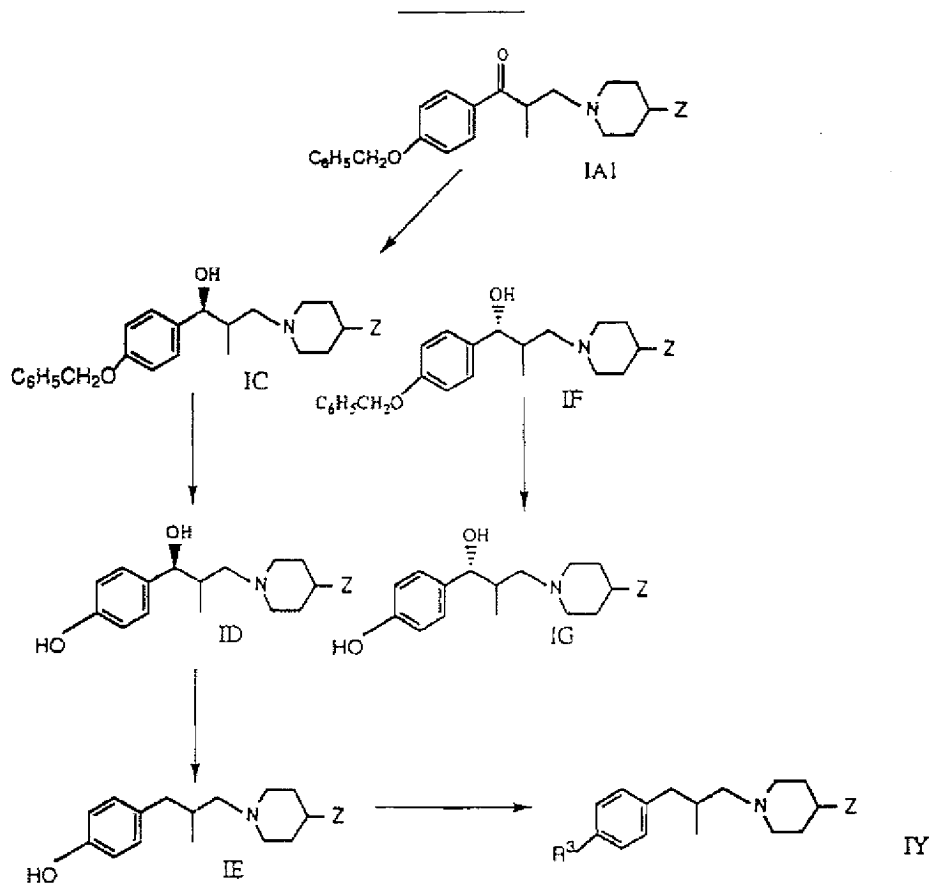
其中 R 和 Z 如上述定义。

如反应式 1 中所述，将已知的式 II 化合物与已知的或可通过已知方法制备的式 III 化合物和多聚甲醛反应，形成相应的式 I A 化合物。在此反应的进行中，温度和压力不是关键的。通常，优选使用的温度为从室温至 100°。反应通常在水、乙醇或二甲基甲酰胺中进行，优选二甲基甲酰胺。

在室温，在钨／碳催化剂存在下，优选在乙醇和 50p.s.i. 压力下，通过催化氢化作用还原式 I A 化合物。式 I B 的外消旋赤式异构体可通过色谱法从该混合物中分离出。

通过在四氢呋喃中的甲硼烷二甲硫配合物，将式 I B 化合物还原成相应的式 I H 化合物。

反应式 2



其中 Z 为上述定义且  $R^3$  是芳基低级烷氧基。

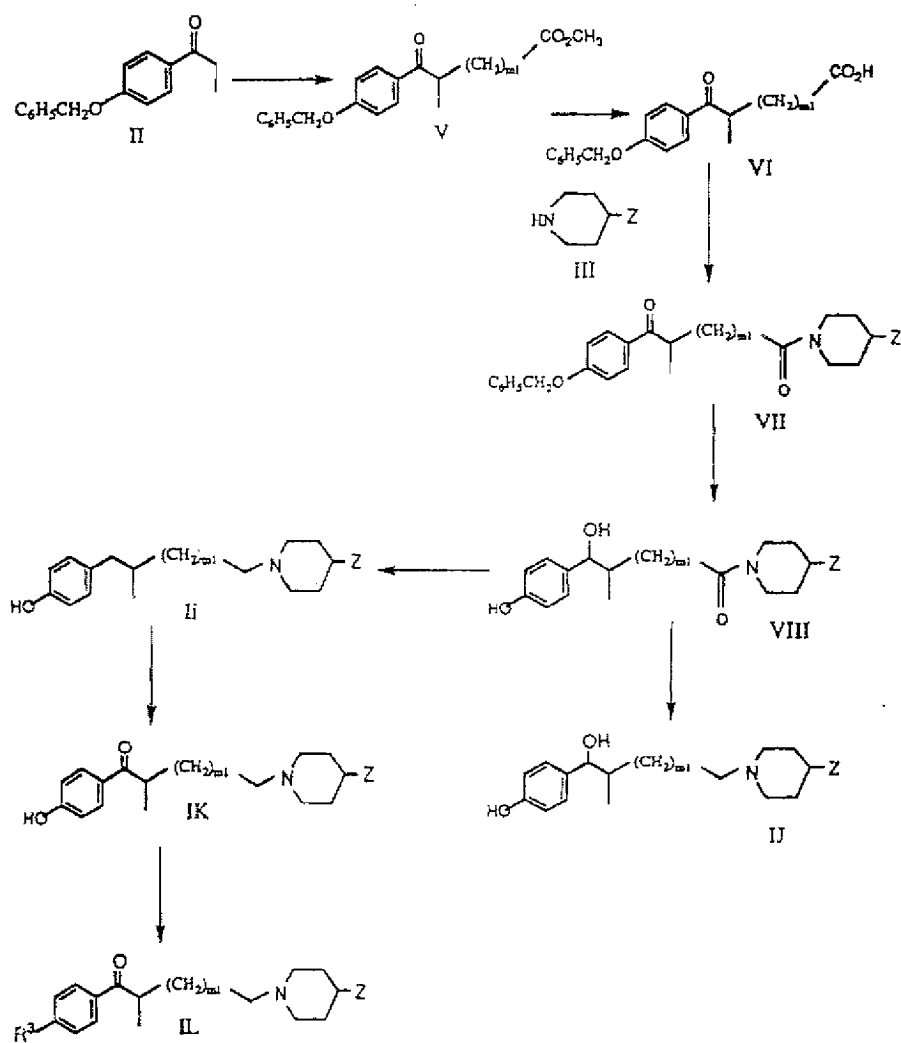
在碱金属氢化物配合物，如在四氢呋喃中的氢化铝锂的存在下，还原式 IA1 化合物，形成式 IC 化合物和式 IF 化合物外消旋异构体的混合物。上述混合物可通过色谱法分离。分别对式 IC 化合物和式 IF 化合物去苄基化，分离出外消旋的赤型 ( $R^*$ ,  $S^*$ ) 和苏型 ( $R^*$ ,  $R^*$ ) 非对映体，即式 ID 化合物和式 IG 化合物。采用在回流温度下在丙酮中的 10% 钯/碳和甲酸铵通过催化转移氢化作用进行反应。



在回流温度下，在四氢呋喃中用甲磺烷二甲硫配合物处理，将式 I D 化合物转化成外消旋的式 I E 化合物。

式 I E 化合物通过在碳酸钾存在下，在丙酮中与芳基烷基卤反应，可被转化成相应的式 I Y 化合物。

反应式 3



其中  $m$  是 1 - 3,  $R^3$  是芳基低级烷氧基且  $Z$  如上述定义。

如反应式 3 中所述、已知的式 II 化合物可被转化成式 V 化合物, 即通过在有机溶剂如乙醚或四氢呋喃, 优选四氢呋喃中, 在缩合剂如六甲基乙硅叠氮化物存在下, 用卤代烷基酯 (如溴乙酸甲酯, 3 - 溴丙酸甲酯, 4 - 溴丁酸甲酯等) 处理。通常, 优选在约  $-50^{\circ}\text{C}$  至  $-78^{\circ}\text{C}$  下进行此反应。

式 V 化合物在四氢呋喃中, 优选在室温下, 通过碱金属氢氧化物 (如氢氧化钠或氢氧化钾) 的水解作用, 形成相应的式 IV 化合物。

式 VI 化合物与已知的或可通过已知方法制备的式 III 化合物, 在偶合剂, 如 1, 3 - 二环己基碳化二亚胺和 1 - 羟基苯并三唑存在下缩合形成相应的式 VII 化合物。通常, 该反应在室温下, 在二甲基甲酰胺中进行。

在室温且优选在 50 p.s.i. 压力下, 在乙酸中的钨 / 炭存在下, 通过氢化作用, 将式 VII 化合物还原成相应的式 VIII 化合物。

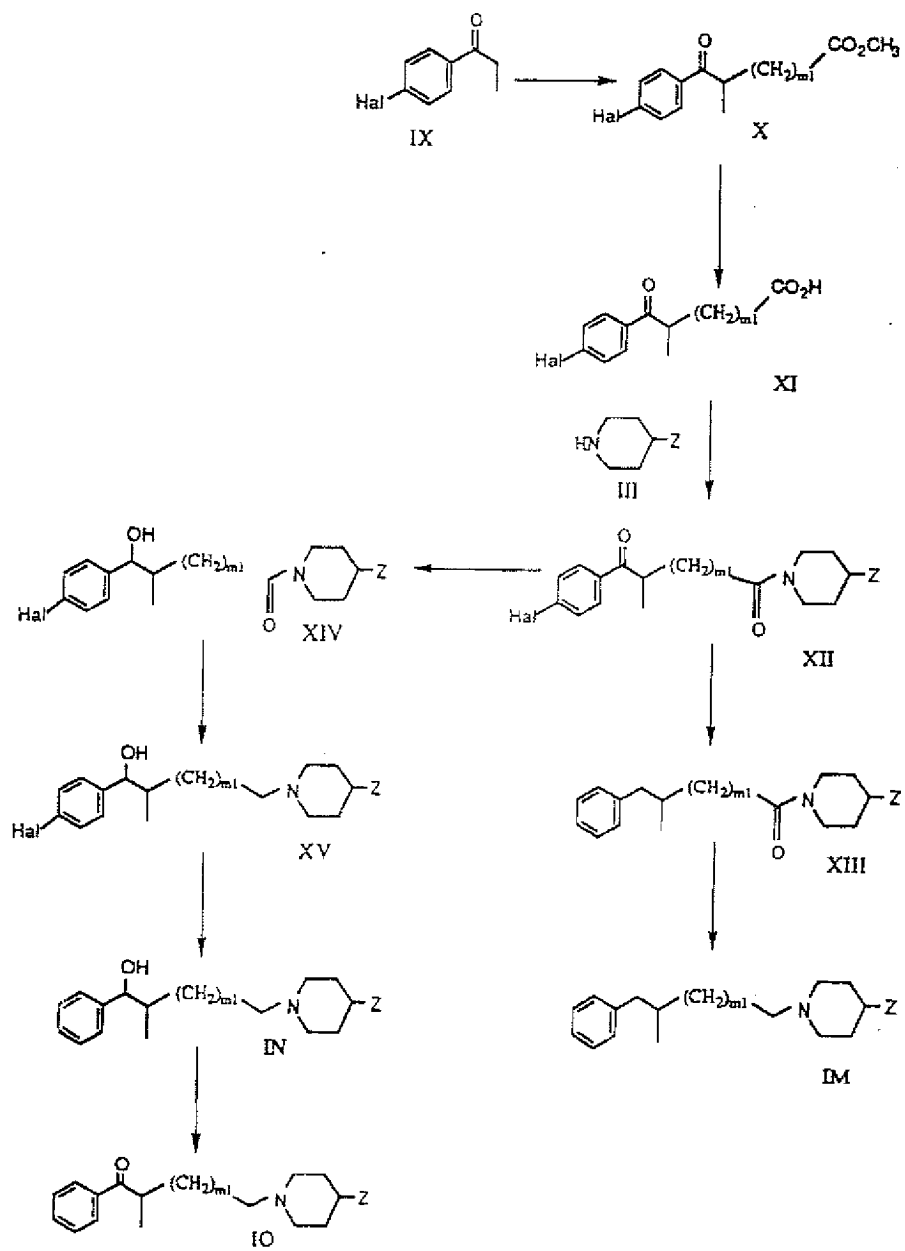
用碱金属氢化物的配合物 (如氢化铝锂) 或氢化二 (低级烷基) 铝 (如氢化二异丁基铝), 可将式 VIII 化合物还原成相应的式 I J 化合物。反应最好在四氢呋喃或乙醚中进行。

此外, 优选在室温下, 用四氢呋喃中的甲磺烷二甲硫配合物处理, 式 VIII 化合物可被还原成相应的式 I i 化合物。

用在溶剂 (例如乙酸, 水 - 乙酸或吡啶) 中的铬酸, 可将式 I i 化合物氧化成相应的式 I K 化合物。

在碳酸钾存在下, 式 I K 化合物通过与芳基烷基卤化物的丙酮溶液反应, 被转化成为相应式 I L 化合物。

反应式 4



其中Hal是卤素，m 1 是 1 - 3 且 Z 如前所述。

如反应式 4 中所述，已知的或可通过已知方法制备的式 I X 化合物可被转化成相应的式 X 化合物，即通过在有机溶剂，如乙醚或四氢呋喃，优选四氢呋喃中，在缩合剂如六甲基乙硅叠氮化物存在下，用卤代烷酸酯（如溴乙酸甲酯，3-溴丙酸甲酯，4-溴丁酸甲酯等）处理。

通过用碱金属氢氧化物，如氢氧化钠或氢氧化钾，在四氢呋喃中，优选在室温下处理式 X 化合物，可将其水解成相应的式 II 化合物。

在偶合剂，如，1,3-二环己基碳化二亚胺和 1-羟基苯并三唑存在下，式 II 化合物可与已知的或可通过已知方法制备的式 III 化合物缩合，形成相应的式 III 化合物。通常，该反应在室温下，在二甲基甲酰胺中进行。

在室温下且优选在 50 p.s.i. 压力下，在乙醇中的钯/炭存在下通过氢化作用，式 II 化合物可被还原成相应的式 X III 化合物。

通过用碱金属氢化物，如在四氢呋喃中的氢化铝锂，优选在室温下处理，式 X III 化合物可被还原成相应的式 I M 化合物。

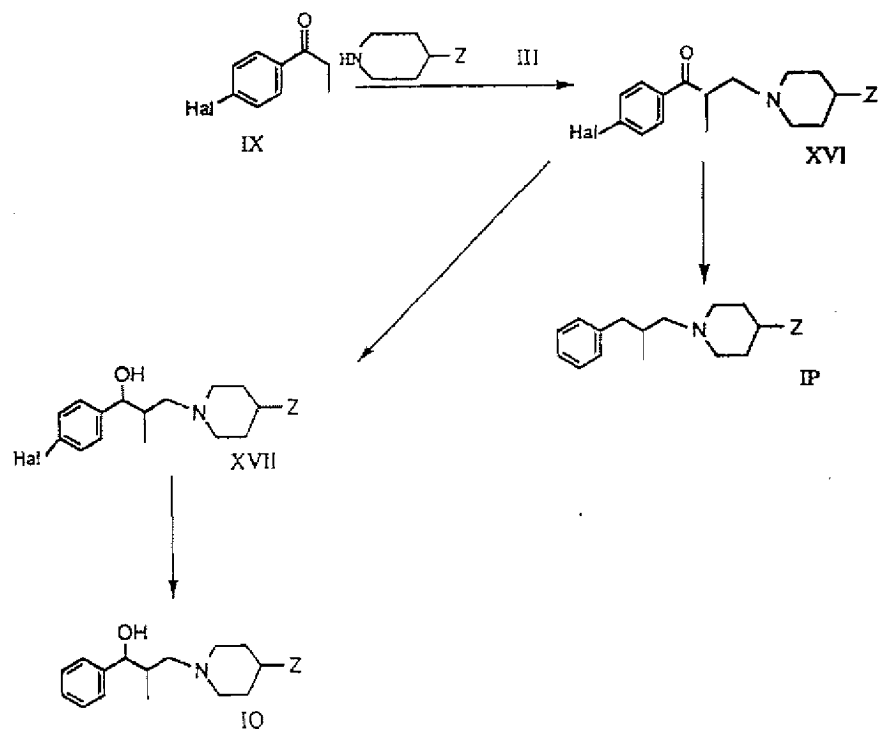
此外，在室温下，优选在乙醇-乙酸的混合中通过硼氢化钾的还原作用，式 II 化合物可被还原成相应的式 X I V 化合物。

用碱金属氢化物的配合物（如氢化铝锂）或氢化二（低级烷基）铝（如氢化二异丁基铝）可将式 X I V 化合物还原成相应的式 X V 化合物。该反应最好在四氢呋喃或乙醚溶剂中进行。

在室温和 50 p.s.i. 压力下，在钯-炭存在下，通过催化氢化作用，式 X V 化合物可被转化成相应的式 I N 化合物。

用在溶剂（如乙酸，水-乙酸或吡啶）中的铬酸，可将式 I N 化合物氧化成相应的式 I O 化合物。

### 反应式 5



其中Hal是卤素，且Z如上所述。

如反应式 5 中所述，已知的或可通过已知方法制备的式 IX 化合物可与已知的或可通过已知方法制备的式 III 化合物的多聚甲醛反应，形成相应的式 XVI 化合物。通常，反应在室温至 100°，且优选在二甲基甲酰胺溶剂中进行。

在室温，压力 50 p.s.i. 下，在质子化溶剂（如甲醇、乙醇，优选乙醇）中，在钨/炭催化剂存在下通过催化氢化作用，可将式 XVI 化合物还原成相应的式 IP 化合物。

另外，通过硼氢化钾的还原作用，式X V I化合物可被还原成相应的式X V II化合物。

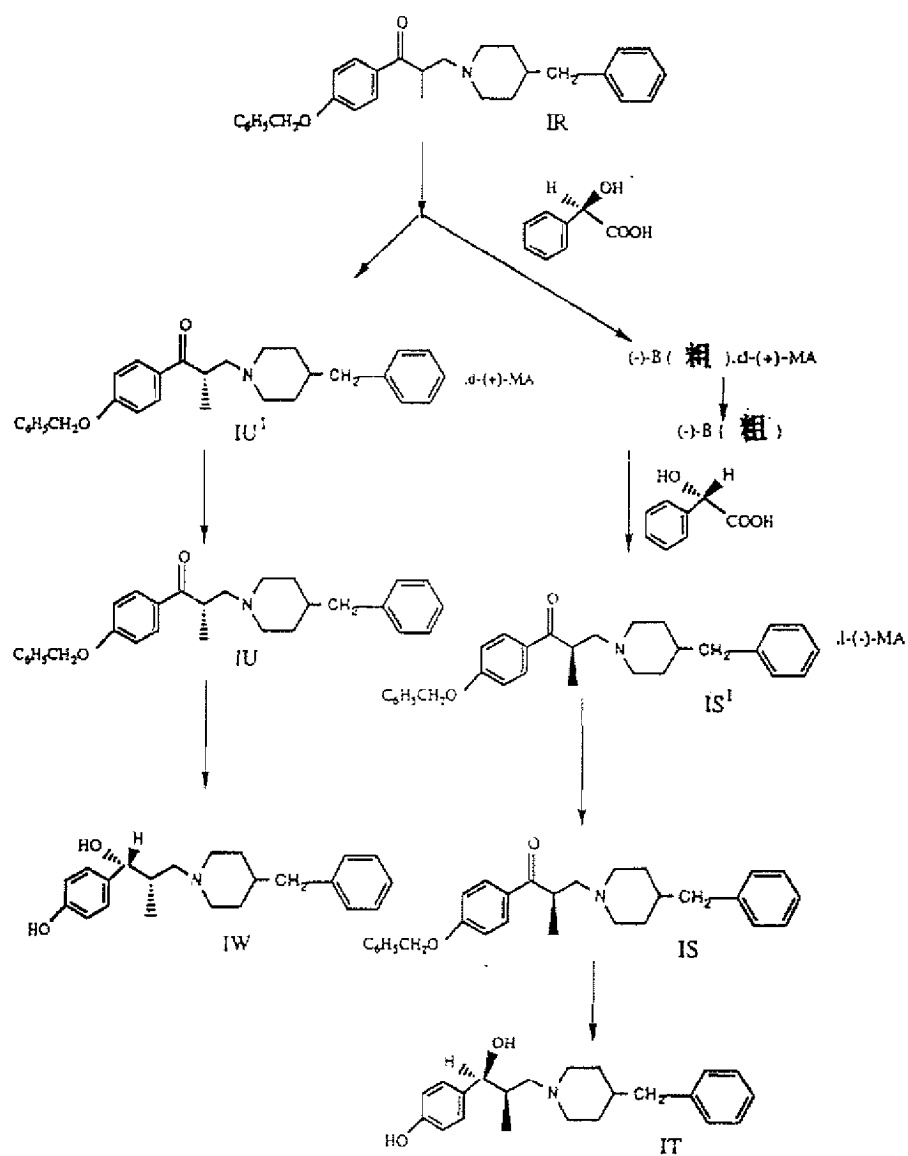
在室温和50p.s.i.压力下，于乙醇中，通过钨／炭的催化氢化作用，式X V II化合物可被转化成相应的式I Q化合物。

式I化合物的对映体和非对映体构成了本发明的另一方面。反应式6中示出了具体的式I R化合物的拆分，即，外消旋-2-[甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙醇。其它式I化合物的拆分可需要，例如，其它常规的拆分剂。

采用其它常规的拆分剂，同样可拆分式I的赤型和苏型外消旋体。

如果需要，任一对映体可被外消旋化，以便重新拆分，例如，如反应式7中所述。

反应式 5



如反应式 6 中所述，将在丙酮中将按反应式 I 制备的式 I R 化合物，用拆分剂（如 d - ( + ) - 扁桃酸，也称作 ( S ) -  $\alpha$  - 羟基苯乙酸处理，并使所得的溶液在室温下结晶。析出的结晶是式 I U<sup>1</sup> 的盐，它包括拆分剂和式 I R 化合物的 ( + ) - 对映体。溶解的盐是在溶液中的式 I R 化合物的 ( - ) - 对映体与拆分剂形成的盐。

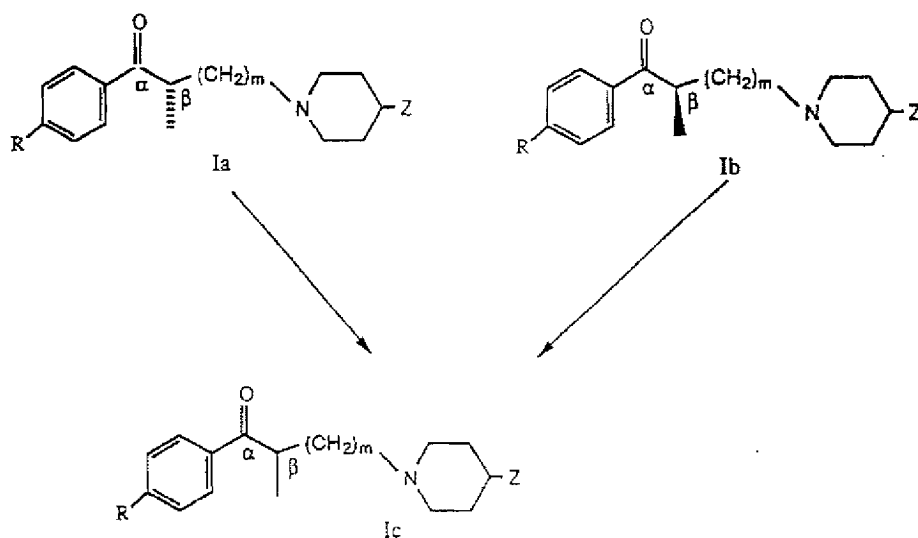
浓缩上述溶液，将剩余物 ( - ) - B (粗) d - ( + ) - M A (其中 M A 为扁桃酸且 B 是碱) 溶于水中用碱（如氢氧化钠或更优选的用浓缩的氢氧化铵）处理，所得的悬浮液用有机溶剂如二氯甲烷提取，浓缩得到 ( - ) - 对映体粗品。通过将 ( - ) - 对映体粗品溶于热丙酮中，并将所得溶液用 l - ( - ) - 扁桃酸，也称作 ( R ) -  $\alpha$  - 羟基苯乙酸处理，可进一步纯化 ( - ) - 对映体。所得结晶是由拆分剂和式 I R 化合物的 ( - ) 对映体形成的式 I S' 的盐。将该盐悬浮于水中，并用碱如浓氢氧化铵处理，所得悬浮液可用有机溶剂，如二氯甲烷提取。通过蒸发溶剂，式 I S 的 ( - ) - 对映体可从溶液中分离，并可还原成式 I T 化合物。

在水中的式 I U<sup>1</sup> 的盐可用碱如氢氧化钠或更优选的用浓氢氧化铵处理，然后用有机溶剂如二氯甲烷提取水悬浮液，并浓缩获得式 I U 的 ( + ) - 对映体，它可还原成式 I W 化合物。

在室温和 50 p.s.i. 压力下，于乙酸中，在钯 / 炭存在下，通过氢化作用，分别将式 I U 和 I S 化合物还原成式 I W 和 I P 的 ( - ) - 赤型化合物和 ( + ) - 赤型化合物。



# 反应式 7



其中 R 和 Z 如上述定义。

如反应式 7 中所述，式 I a 对映体或式 I b 对映体的外消旋作用都可用碱金属氢氧化物如氢氧化钠，在醇类溶剂（如甲醇，乙醇等）中于回流温度下进行。

式 I 化合物是活性的非-竞争性 NMDA 受体拮抗物，且因此用作神经保护剂。例如，治疗与局部缺血、缺氧、低血糖、癫痫、亨廷顿舞蹈病或早老性痴呆相关的中枢神经元的损伤。

式 I 化合物的活性可说明如下：

1. <sup>3</sup>H-MK 801 (dizocilpine) 的体内结合方法

<sup>3</sup>H-MK 801 的结合按 Ransom, R.W. 和 Stec, N.L., J. Neurochem. 51 (1988) 830-836 中所述进行，将按下列方式制备的大鼠脑膜充

分洗涤。将冷冻的整个鼠脑融化并在冰上将小脑和延髓除去。然后将该组织在4℃下，在30秒内，在50体积的Tris·HCl（5mM）和乙二胺四乙酸（EDTA）二钠（10mM，pH=7.4）中用Ultra Turrax（最大能量）均质化。将匀浆在48'000xg下离心10分钟。将丸粒用相同体积的同一缓冲液再次均质化，然后将匀浆在37℃保温10分钟。离心后将丸粒在相同条件下再次均质化，并以每份35ml的量在-80℃下冷冻至少16小时，但不超过2周。

在试验那天，将匀浆在37℃融化15分钟并如上进行离心。沉淀的丸粒在25体积的Tris·HCl缓冲液（5mM，pH=7.4）中均质化并将匀浆离心。将这一步骤重复两次。将最终的丸粒在25体积（相对于原始湿重）的Tris·HCl缓冲液（5mM，pH=7.4）中均质化，并在本试验中直接使用。本试验中的最终浓度为20mg/ml。

将300μl示踪物溶液溶于Tris-HCl缓冲液（5mM，pH7.4）中（最终浓度5nM 3H-MK801）与100μl受试溶液[100μl Tris·HCl缓冲液，供总的结合；或100μl缓冲液加N-[1-(2-噻吩基)环己基]哌啶（TCP）（最终浓度0.1μM），供非特异性结合]一起保温，加入谷氨酸、甘氨酸和亚精胺（最终浓度0.1nM），总体积为100μl。然后将500μl匀浆（最终浓度为20mg/ml）加入塑料反应试管中。在室温下保温2小时后，将悬浮液过滤（Whatmann GF/B，在0.05%聚乙烯亚胺中预浸渍2小时）并用3ml冷缓冲液洗涤5次。将空气干燥（3分钟）过的过滤物在10ml Ultima-（Packard）中搅拌（10分钟）并在管形瓶中于3℃放置2小时后，进行计数。

结果列于表I中。

表 1

化合物	IC <sub>50</sub> $\mu$ M
实施例 5	0.3
实施例 6	0.53
实施例 7	1.3
实施例 8	0.005
实施例 9	0.006
实施例 10	0.15
实施例 12	0.9
实施例 15	0.0013
实施例 16	0.003
实施例 21	1.4

这些化合物具有高的亲和值，这些值由双相置换曲线测得。

## 2. 急性谷氨酸神经毒性

### 方法

通过用dispase 2.4 U/ml (BOEHRINGER) 消化并随后用经火抛光的巴斯德吸移管研制，从鼠胚胎皮质中制备单细胞悬浮液。然后将该细胞稀释在总体为100  $\mu$ l Dulbeccos改良的基本介质 (DMEW GIBCO) 中，所述介质中补充有10%马血清和青霉素/链霉素 (SIGMA)，并细胞液放在涂覆有聚-D-赖氨酸 (SIGMA) 的96孔微量滴定板上 (NUNC, 10<sup>5</sup> 个细胞/孔)。5天后，通过与含有50% 交换培养介质的10<sup>-5</sup>胞嘧啶阿拉伯糖苷接触，而使非神经元性细胞分裂停止。将培养物用于8-12天的体外神经毒性试验。

按D. W. Choi, J. Koh 和 S. Peters, J. Neurosci.8(1988) 185-196方法测定急性谷氨酸毒性, 用100  $\mu$ l对照盐溶液 (CSS, 120mM NaCl, 5.4 mM KCl, 0.8 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.8 mM CaCl<sub>2</sub>, 2.5 mM Tris HCl (2.5 °C下pH 7.4) 和 1.5 mM葡萄糖), 在加或不加受试物质下用 500  $\mu$ M 谷氨酸于室温下处理 5 - 30 分钟。

洗涤后, 将培养物在100  $\mu$ l CSS中于 37 °C保持过夜。为了给神经变性定量, 如J. G. Klingman, D.M. Hartley 和 D. W. Choi, J. Neurosci. Meth. 31(1990)47-51所述使用BIOMEK操作法 (BECKMAN) 来测定细胞培养物上清液中的乳酸脱氢酶。用未保护和最大保护培养物 (参考NMDA-受体激动剂) 间的差作为 100 %来计算神经元变性的百分率。从剂量应答曲线计算出 IC<sub>50</sub>值。

结果列于表 II 中。

表 II

化合物	IC <sub>50</sub> $\mu$ M
实施例 5	1.9
实施例 6	3.5
实施例 7	6.4
实施例 8	0.04
实施例 9	0.11
实施例 10	0.12
实施例 12	6.6
实施例 15	0.06
实施例 16	0.08
实施例 21	1.3

上述式 I 化合物可形成可药用的酸加成盐。因此，本发明化合物形成的可药用的酸加成盐包括但并不限于  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ , 古洛糖酸、酒石酸、扁桃酸和琥珀酸的盐。

如本文中所述，式 I 化合物及其盐，可制备成常规的药用剂型，例如，它们可与常用的药用助剂物质一起用于口服或非胃肠道给药。药用助剂实例是：如，有机或无机的惰性载体物质，如，水、明胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、植物油、胶、聚烷基二醇等等。药物制剂可以以固体形式使用，例如片剂、栓剂、胶囊剂；或以液体形式使用，例如溶液、悬浮液或乳化液。可加入的药用助剂物质它们包括防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、改变渗透后或用作缓冲剂的盐。药物制剂中还可含有其它治疗活性物质。

式 I 化合物给药的每日剂量，根据使用的具体化合物，选择的给药途径和接受者而变化。式 I 化合物代表性的给药方法是口服和非肠道给药。式 I 化合物的口服制剂，对成人优选的给药剂量为每天 150mg 至 1.5g 范围内。式 I 化合物的非肠道制剂，对成人优选的给药剂量为每天 5 至 500mg。

下述实施例进一步地解释本发明。

#### 实施例 1

#### 外消旋 - 3 - 甲基 - 4 - 氧代 - 4 - [ 4 - ( 苯基甲氧基 ) 苯基 ] 丁酸甲酯

将在 20 ml 四氢呋喃中的 5.5 ml (0.055mol) 六甲基乙硅叠氮化钾 (在 THF 中 20 wt%) 溶液冷却到  $-78^\circ\text{C}$ ，用 20 分钟滴入在 30 ml 四氢呋喃中的 12.0g (0.05mol) 4 - 甲氧基 - 苯基 - 乙基酮。

在 $-7.8^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1小时后，在 $-7.8^{\circ}\text{C}$ 用30分钟将在25ml无水四氢呋喃中的9.0g (0.06mol) 溴乙酸甲酯溶液滴加到反应混合物中，然后在此温度下搅拌1小时并使之热至室温。然后将其倒入1 N盐酸中并用乙酸乙酯提取。用盐水冲洗合并的有机溶液，干燥( $\text{MgSO}_4$ )，减压下除去溶剂得到19.2g粗品外消旋-3-甲基-4-氧代-4-[4-(苯基甲氧基)苯基]丁酸甲酯，将其在硅胶(300g)上进行色谱分离。用二氯甲烷-乙酸乙酯(8:2; V/V)洗脱，第12-35馏分合并除去溶剂后，得到7.1g (4.2%) 外消旋-3-甲基-4-氧代-4-[4-(苯基甲氧基)苯基]丁酸甲酯 b.p.  $205-207^{\circ}\text{C}$  (0.2mmHg)。

#### 实施例 2

外消旋-3-甲基-4-氧代-4-[4-(苯基甲氧基)苯基]丁酸

将11.2g (0.046mol) 的外消旋-3-甲基-4-氧代-4-[4-(苯基甲氧基)苯基]丁酸甲酯，120ml四氢呋喃，12ml水和60ml 2 N氢氧化钠的混合物在室温下搅拌3小时。用水(30ml)稀释反应混合物，并用二氯甲烷提取。干燥有机相( $\text{MgSO}_4$ )，减压下除去溶剂，得到11.1g的粗品外消旋-3-甲基-4-氧代-4-[4-(苯基甲氧基)苯基]丁酸，将其于乙酸乙酯中结晶，得到9.6g (6.9%) 外消旋-3-甲基-4-氧代-4-[4-(苯基甲氧基)苯基]丁酸，m.p.  $147-148^{\circ}\text{C}$ 。

#### 实施例 3

外消旋-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1, 4-丁二酮

将8.0g (0.0027mol) 外消旋-3-甲基-4-氧代-4-[4-(苯基甲氧基)苯基]丁酸, 4.8g (0.027mol) N-苄基-哌啶, 6.4g (0.031mol) 1,3-二环己基碳化二亚胺和4.0g (0.029mol) 的1-羟基苯并三唑在200ml无水二甲基甲酰胺中的混合物, 在室温下搅拌48小时。将反应混合物倒入1N盐酸中并用乙酸乙酯提取水悬浮液。有机相用2N氢氧化钠液洗, 然后用盐水洗并干燥(MgSO<sub>4</sub>)。除去溶剂得到14.7g剩余物将其用硅胶(220g)色谱分离。用二氯甲烷-乙酸乙酯(90:10; v/v)洗脱, 7-15馏分合并, 除去溶剂后得到9.8g (80%) 外消旋-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1,4-丁二酮。从乙醚中结晶得分析样品, m.p. 99-100°C。

#### 实施例4

(R\*, S\*)-外消旋-4-羟基-4-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丁酮

将4.0g (0.0087mol) 外消旋-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1,4-丁二酮在125ml乙酸中的溶液, 在室温下, 在50psi压力下用1.5g钨/炭(10%)氢化5.5小时。过滤掉催化剂, 滤液在减压下浓缩。剩余物在二氯甲烷和稀氢氧化铵中分配。用盐水洗涤有机提取液并干燥(MgSO<sub>4</sub>)。除去溶剂得到3.1g剩余物, 将其在硅胶(110g)上色谱分离。用二氯甲烷-乙酸乙酯(2:8, v/v)洗脱, 合并23-34馏分, 除去溶剂后得到2.3g粗产物, 将其于乙酸乙酯-己烷中结晶, 得到2.1g (72%) (R\*, S\*)-外消旋-4-羟基-4-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(苯基甲基)-

1-哌啶基]-1-丁酮, m.p. 128-130°C。

#### 实施例 5

(R\*, S\*)-外消旋- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丁醇

向 10 ml 四氢呋喃和 0.7 g (0.018 mol) 氢化铝锂的混合物中, 用超过 10 分钟的时间, 滴入 1.0 g (0.0027 mol) (R\*, S\*)-外消旋-4-羟基-4-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丁酮在 25 ml 无水四氢呋喃中的溶液。将混合物在搅拌下回流 2 小时, 然后冷却至室温, 加一滴乙酸乙酯接着加盐酸使之分解。在乙酸乙酯和稀氢氧化铵中分配反应混合物。合并的有机提取物用盐水洗, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 减压除去溶剂, 得到 0.9 g (R\*, S\*)-外消旋- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丁醇, 将其从乙酸乙酯中结晶, 得到 0.6 g (63%) 的纯化合物, m.p. 174-175°C。

将 0.6 g (0.0017 mol) 的上述化合物用富马酸处理, 得到 (R\*, S\*)-外消旋- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丁醇·(E)-2-丁烯二酸盐, 半水合物, m.p. 90-92°C。

#### 实施例 6

外消旋-4-[2-甲基-4-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]丁基]苯酚

向 1.0 g (0.0027 mol) (R\*, S\*)-外消旋-4-羟基-4-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丁酮在 30 ml 无水四氢呋喃中的溶液中, 用超过 10 分钟



的时间，滴入 3.3 ml (0.043mol) 二甲硫甲硼烷配合物。在室温下搅拌反应混合物 0.5 小时，然后回流 1.1 小时。将其冷却至室温，通过滴加 20 ml 甲醇，接着滴加 2 ml 浓盐酸使之分解，然后加热回流 2 小时，除去溶剂后，剩余物在二氯甲烷和稀氢氧化铵中分配。合并的二氯甲烷提取液用盐水洗，干燥 (HgSO<sub>4</sub>) 并除去溶剂，得到 1.1g 剩余物，将其在硅胶 (3.5g) 上色谱分离。用乙酸乙酯-二氯甲烷 (8:2, v/v) 洗脱，合并 9-22 馏分，除去溶剂后得到粗产物，将其从乙醚中结晶，得到 0.75g (83%) 外消旋-4-[2-甲基-4-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]丁基]苯酚，m.p. 142-143°C。

将 0.4g (0.001mol) 上述碱的丙酮液用马来酸处理，得到 0.3g (67%) 外消旋-4-[2-甲基-4-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]丁基]苯酚·马来酸盐，m.p. 142-143°C。

#### 实施例 7

(R\*, S\*)-外消旋-β-甲基-α-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇

向 0.5g (0.013mol) 氢化铝锂的在 15 ml 无水四氢呋喃中的悬浮液中，用超过 10 分钟的时间，滴入 1.0g (0.0023mol) 外消旋-2-[甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮的 20 ml 无水四氢呋喃溶液。在室温下搅拌反应混合物 1 小时，然后通过滴加 10 ml 乙酸乙酯，接着滴加 30 ml 盐水使之分解。用乙酸乙酯提取混合物。乙酸乙酯溶液用盐水洗，干燥 (HgSO<sub>4</sub>)，并在减压除去溶剂，得到 0.9g 外消旋的赤型和苏型非对映体的混合物，赤型和苏型的比例是 6:7。在硅胶 (60g)

上进行非对映体的色谱分离，用氯仿-甲醇-水-乙酸 [90:15:10:6; v/v] 洗脱，将6和7馏分除去溶剂后，于乙醚-己烷中结晶，得到0.34g (35%) (R\*, S\*)-外消旋-β-甲基-α-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-(苯基甲基)-1-哌啶-丙醇，m.p. 83-84°C。

上述碱样品，用氯化氢乙醇液（无水）处理，得到(R\*, S\*)-外消旋-β-甲基-α-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇·HCl，m.p. 189-190°C。

#### 实施例 8

(R\*, S\*)-外消旋-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇

将0.8g (0.0019mol) (R\*, S\*)-外消旋-β-甲基-α-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇，0.8g甲酸铵和0.8g钨·炭(10%) 在50ml丙酮中的混合物，搅拌并回流1小时。过滤分离催化剂，减压下浓缩滤液。剩余物在二氯甲烷和稀氢氧化铵中分配。用盐水洗涤二氯甲烷提取液，干燥(MgSO<sub>4</sub>)，然后减压除去溶剂，剩余物(0.6g)溶于丙酮中，用氯化氢（无水）处理。过滤收集所得结晶，干燥得到0.4g (56%) (R\*, S\*)-外消旋-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇·HCl，m.p. 190-191°C。

#### 实施例 9

(R\*, R\*)-外消旋-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇

将0.8g (0.019mol) (R\*, R\*)-外消旋-β-甲基-α-

[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇, 0.8g (0.012mol) 甲酸铵、0.8g 钨-炭 (10%) 在 50 ml 丙酮中的混合物搅拌回流 1 小时。过滤分离催化剂, 真空浓缩滤液。剩余物在二氯甲烷和稀氢氧化铵中分配。有机提取液用盐水洗, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并减压除去溶剂, 粗产物 0.4 g 在硅胶上 (28 g) 色谱分离。用氯仿-甲醇-水-丙酮 [90:15:10:5 (v/v)] 洗脱合并 15-30 馏分, 除去溶剂后, 于乙醚-己烷中使剩余物结晶, 得到 0.15g (24%) (R\*, R\*)-外消旋-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇, m.p. 132-133°C。

0.5g (0.0015mol) 上述碱和 0.17g (0.0015mol) 富马酸在乙醇中制得 (R\*, R\*)-外消旋-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇·富马酸盐, m.p. 118-119°C。

#### 实施例 10

外消旋-4-[2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]丙基]苯酚

向 2.0g (0.059mol) (R\*, S\*)-外消旋-α-(4-羟基苯基)-β-甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇的 60 ml 无水四氢呋喃溶液中, 滴入 6.6 ml (0.086mol) 二甲硫基甲硼烷配合物。在室温下搅拌反应混合物 0.5 小时, 然后加热回流 1.7 小时, 通过滴加 20 ml 甲醇, 接着滴加 8.0 ml 浓盐酸使之分解。回流混合物 2 小时后, 在真空下将其浓缩且剩余物在二氯甲烷和稀氢氧化铵中分配。有机层用盐水洗, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 减压除去溶剂, 得到 2.0 g 粗产物, 将其从乙醚中结晶, 得到 1.7 g (89%) 外消旋-4-[2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]丙基]苯酚, m. p.

119-120°C。

将上述碱样品溶于丙酮中，用溴化氢（65%）处理，得到外消旋-4-[2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]丙基]苯酚·ABr 半水合物，m.p. 118-120°C。

#### 实施例 1.1

外消旋-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮的拆分

将46.0g (0.11mol) 外消旋-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮和16.3g (0.11mol) d-(+)-扁桃酸在280ml丙酮中的混合物，在蒸汽浴上加热，至到获得清澈的溶液，然后用少量的(+)-碱 d-(+)-扁桃酸盐的结晶作为晶种，使之在室温下结晶18小时。过滤分离结晶，用冷丙酮冲洗并干燥，得到25.1g (81%) (S)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮 (S)- $\alpha$ -羟基苯乙酸盐 (1:1) m.p. 135-137°C.  $[\alpha]_D^{25} = +42.1^\circ$  (c 1.00 甲醇)。

#### 实施例 1.2

(S)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮

将(S)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮 (S)- $\alpha$ -羟基苯乙酸盐25.1g (0.043mol) 悬浮于水中(80ml)并用稀氢氧化铵分解，用二氯甲烷(3 $\times$ 200ml)提取所得悬浮液，合并二氯甲烷溶液，用水洗，干燥(MgSO<sub>4</sub>)并除去溶剂，得到17.4g (94%)

(S)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮, b.p. 225-230°C (0.05mmHg),  $[\alpha]_D^{25} = +10.9^\circ$  (c 1.00 甲醇)。

将0.7g (0.0016mol)的上述碱的乙酸乙酯液用氯化氢(无水)处理,得到0.72g (95%) (S)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮·HCl, m.p. 198-200°C,  $[\alpha]_D^{25} = -22.9^\circ$  (c 1.00 甲醇)。

#### 实施例 13

(R)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮 (R)- $\alpha$ -羟基苯乙酸盐 (1:1)

将移去(S)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮·(S)- $\alpha$ -羟基苯乙酸盐后所得的母液蒸干,并溶于水中,用稀氢氧化铵分解。用二氯甲烷(2×400ml)提取所得悬浮液。合并二氯甲烷溶液,用水洗,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并除去溶剂,得到26.8g粗(R)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮。将26.8g (0.062mol)上述粗碱和9.49g (0.062mol) 1-(+)-扁桃酸的160ml丙酮液在蒸气浴上加热,直到获得清澈的溶液,然后用少量的(R)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮 (R)- $\alpha$ -羟基-苯乙酸盐(1:1)作为晶种,并使之在室温下结晶 18小时。过滤分离结晶,用冷丙酮洗,干燥得到26.3g (84%) (R)-2-甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]

基] - 3 - [4 - (苯基甲基) - 1 - 哌啶基] - 1 - 丙酮 (R) -  $\alpha$  - 羟基苯乙酸盐 (1:1), m.p. 136-138°C。分析样品于丙酮中重结晶  $[\alpha]_D^{25} - 41.2^\circ$  (c 100 甲醇)。

#### 实施例 14

(R) - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (苯基甲氧基) 苯基] - 3 - [4 - (苯基甲基) - 1 - 哌啶基] - 1 - 丙酮

将 (R) - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (苯基甲氧基) 苯基] - 3 - [4 - (苯基甲基) - 1 - 哌啶基] - 1 - 丙酮 (R) -  $\alpha$  - 羟基苯乙酸盐 (1:1) 26.3g (0.045mol) 悬浮于水 (100ml) 中, 用稀氢氧化铵分解。所得悬浮液用二氯甲烷 (3×200ml) 提取。合并二氯甲烷溶液, 用水 (100ml) 洗, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并除去溶剂, 得到 18.7g (96%) (R) - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (苯基甲氧基) 苯基] - 3 - [4 - (苯基甲基) - 1 - 哌啶基] - 1 - 丙酮, b.p. 277-231°C (0.05mmHg),  $[\alpha]_D^{25} - 9.1^\circ$  (c, 1.00 甲醇)。

将 0.7g (0.0016mol) 上述碱的乙酸乙酯溶液用氯化氢 (无水) 处理, 得到 0.71g (93%) (R) - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (苯基甲氧基) 苯基] - 3 - [4 - (苯基甲基) - 1 - 丙酮 · HCl, m.p. 197-199°C, 分析样品从乙醇中重结晶 m.p. 197-199°C,  $[\alpha]_D^{25} - 22.7^\circ$  (c 1.00 甲醇)

#### 实施例 15

R - (R\*, S\*)] -  $\alpha$  - (4 - 羟基苯基) -  $\beta$  - 甲基 - 4 - (苯基甲基) - 1 - 哌啶丙醇

将 5.0g (0.013mol) (S) - 2 - 甲基 - 1 - [4 - (苯基甲氧基) 苯基] - 3 - [4 - (苯基甲基) - 1 - 哌啶基] - 1 - 丙酮

的100ml乙酸溶液，在室温和50Psi压力下用1.5g钼/炭（10%）氢化17小时。过滤除去催化剂，真空浓缩滤液，剩余物在乙酸乙酯和稀氢氧化铵中分配。将乙酸乙酯提取物用盐水洗。干燥（ $\text{HgSO}_4$ ）除去溶剂，得到9:1比例的非对映体醇3.3g。向3.3g（0.0097mol）粗碱的丙酮液中加入1.2g（0.0098mol）苯甲酸。收集所得结晶，得到3.7g（62%） $\text{R} - (\text{R}^*, \text{S}^*)] - \alpha - (4 - \text{羟基苯基}) - \beta - \text{甲基} - 4 - (\text{苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶丙醇苯甲酸盐}$  m.p. 171-172°C,  $[\alpha]_D^{25} + 15.5^\circ$  (c 1.00 甲醇)

将1.0g（0.0021mol）上述盐在乙酸乙酯和稀氢氧化铵中分配。将乙酸乙酯溶液用盐水洗并干燥（ $\text{HgSO}_4$ ）。除去溶剂，剩余物于乙醚-己烷中结晶，得到0.7g（91%） $\text{R} - (\text{R}^*, \text{S}^*)] - \alpha - (4 - \text{羟基苯基}) - \beta - \text{甲基} - 4 - (\text{苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶丙醇}$ , m. p. 107-108°C,  $[\alpha]_D^{25} + 32.5^\circ$  (c 1.00 甲醇)。

向0.17g（0.0005mol）上述碱的丙酮液中加入0.08g（0.0005mol）对氯苯甲酸。收集所得结晶，得到0.16g（65%） $[\text{R} - (\text{R}^*, \text{S}^*)] - \alpha - (4 - \text{羟基苯基}) - \beta - \text{甲基} - 4 - (\text{苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶丙醇} 4 - \text{氯苯甲酸盐}$ ，分析样品于乙腈中重结晶，m. p. 140-142°C,  $[\alpha]_D^{25} - 14.5^\circ$  (c 1.00 甲醇)。

#### 实施例 16

$\text{S} - (\text{R}^*, \text{S}^*)] - \alpha - (4 - \text{羟基苯基}) - \beta - \text{甲基} - 4 - (\text{苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶丙醇}$

将5.0g（0.013mol） $(\text{R}) - 2 - \text{甲基} - 1 - [4 - (\text{苯基甲氧基})\text{苯基} - 3 - [4 - (\text{苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶基}] - 1 - \text{丙酮}]$ 的100ml乙酸溶液，在室温和50psi压力下用1.5g钼/炭（10%）氢

化 17 小时。过滤除去催化剂，真空浓缩滤液剩余物在乙酸乙酯和稀氢氧化铵中分配，用盐水洗乙酸乙酯提取液。干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )。并在减压下除去溶剂，得到 3.0g 非对映体醇，非对映体的比例为 9:1。向 3.0g (0.0088mol) 粗碱的丙酮液加入 1.0g (0.0088mol) 苯甲酸。收集所得结晶得到 3.6g (60%) 纯的  $[S-(R^*, S^*)]-\alpha-(4\text{-羟基苯基})-\beta\text{-甲基}-4\text{-(苯基甲基)}-1\text{-哌啶丙醇苯甲酸盐}$ ，m.p. 171-172°C， $[\alpha]_D^{25} -15.2^\circ$  (c 1.00 甲醇)。

将 1.0g (0.0021mol) 上述盐在乙酸乙酯和稀氢氧化铵中分配。用盐水洗乙酸乙酯溶液并干燥。除去溶剂，从乙醚-己烷中重结晶后，得到 0.7g (91%)  $[S-(R^*, S^*)]-\alpha-(4\text{-羟基苯基})-\beta\text{-甲基}-4\text{-(苯基甲基)}-1\text{-哌啶丙醇}$ ，m.p. 107-108°C， $[\alpha]_D^{25} -32.5^\circ$  (c, 1.00, 甲醇)。

#### 实施例 17

$(R)-2\text{-甲基}-1\text{-}[4\text{-(苯基甲氧基)苯基}]-3\text{-}[4\text{-(苯基甲基)}-1\text{-哌啶基}]-1\text{-丙酮的外消旋化}$

向 5.0g 氢氧化钠的 8.0ml 甲醇溶液中加入 0.5g (0.001mol)  $(R)-2\text{-甲基}-1\text{-}[4\text{-(苯基甲氧基)苯基}]-3\text{-}[4\text{-(苯基甲基)}-1\text{-哌啶基}]-1\text{-丙酮}$  [ $[\alpha]_D^{25} -10.5^\circ$  (c, 1.00 甲醇)]。加热回流反应混合物 17 小时，然后冷却至室温并用盐水稀释。用乙酸乙酯提取水悬浮液。用盐水洗乙酸乙酯溶液，干燥并减压除去溶剂，得到 0.4g (80%) 外消旋  $-2\text{-}[甲基-1\text{-}[4\text{-(苯基甲氧基)苯基}]-3\text{-}[4\text{-苯基甲基)}-1\text{-哌啶基}]-1\text{-丙酮}$  [ $[\alpha]_D^{25} -0.25^\circ$  (c, 1.00 甲醇)]。

将 0.4g (0.001mol) 上述碱，用在乙酸乙酯中的氯化氢(无水)



处理, 得到0.35g (6.5%) 外消旋-2-[甲基-1-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-[4-苯基甲基]-1-哌啶基]-1-丙酮·HCl m.p. 192-193°C.

#### 实施例 1.8

外消旋-1-(4-苄氧基苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮

将9.6g (0.04mol) 4-苄基氧基苯基乙基酮, 1.2g多聚甲醛, 1.75g (0.01mol) 4-苄基哌啶盐酸盐和1ml浓盐酸在40ml二甲基甲酰胺中的混合物, 在55-60°C加热搅拌17小时。将反应混合物倒入大约200ml 1N盐酸中, 过滤沉淀, 且固体用乙酸乙酯(200ml)洗。用浓氢氧化铵液使水溶液呈碱性, 并且乙酸乙酯提取。用盐水洗合并的乙酸乙酯液, 然后干燥(MgSO<sub>4</sub>), 除去溶剂后得到粗碱, 将其在硅胶(70g)上色谱分离, 用乙酸乙酯洗脱, 获得的8-17馏分合并, 除去溶剂后, 得到6.0g (60%) 外消旋-1-(4-苄氧基苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮, b.p. 220-222°C (0.005Hgmm).

将6.0g外消旋-1-(4-苄氧基苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮(0.014mol)的丙酮液, 用氯化氢(无水)处理, 得到6.0g (92%) 外消旋-1-(4-苄氧基苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮·HCl, m.p. 197-198°C.

#### 实施例 1.9

外消旋-赤型-和苏型- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇

将1.0g (0.0025mol) 外消旋-1-(4-苄氧基苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮·HCl和100ml乙醇的混合物在室温和50psi压力下, 用0.4g钯/炭(10%)氢化17小时, 过滤除去催化剂, 并真空浓缩滤液。得到0.7g外消旋-赤型- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙酮·HCl和外消旋-苏型- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙酮·HCl的非对映体盐混合物, 从甲醇-丙酮中结晶后, 得到0.5g (61%) 纯外消旋-赤型- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙酮·HCl m.p. 185-186°C。

将从另一批中获得的外消旋-赤型- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶-丙酮·HCl和外消旋-苏型- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶-丙酮·HCl (0.5g, 0.0013mol) 的非对映体盐混合物粗品, 于二氯甲烷和氢氧化铵中分配, 二氯甲烷溶液用盐水洗, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并减压除去溶剂, 得到0.3g, (67%) 其比例为5:1的外消旋-赤型- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙酮和外消旋-苏型- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙酮非对映体醇混合物。将其在硅胶(12g)上色谱分离。用氯仿-甲醇-水(90:15:10, v/v)洗脱, 获得的6-14馏分合并, 除去溶剂后剩余物于乙醚-己烷中重结晶, 得到0.2g (60%) 纯外消旋-赤型- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙酮, m.p. 150-151°C。

### 实施例 20

外消旋-1-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮

将6.7g (0.04mol) 4-氯苯基乙酮, 1.2g多聚甲醛, 8.4g (0.04mol) 4-苄基哌啶盐酸盐和40ml二甲基甲酰胺的混合物在55-60°C下搅拌并加热20小时, 将反应混合物倒入1N盐酸中并通过过滤分离沉淀。将外消旋-1-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮·HCl粗品在乙酸乙酯和稀氢氧化铵中分配。乙酸乙酯溶液用盐水洗, 然后干燥(MgSO<sub>4</sub>)并除去溶剂, 得到5.0g (35%) 外消旋-1-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮。为了分析蒸馏该化合物的一个样品b.p.200-205°C (0.06Hgmm)。

将5.0g (0.014mol) 外消旋-1-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮用在丙酮中的氯化氢处理, 得到4.2g (75%) 外消旋-1-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮·HCl, m.p.192-200°C, 分析样品于丙酮中重结晶, m.p.204-205°C。

### 实施例 21

外消旋-1-(2-甲基-3-苯基丙基)-4-(苯基甲基)哌啶

将2.0g (0.005mol) 外消旋-1-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[4-(苯基甲基)-1-哌啶基]-1-丙酮·HCl和150ml热乙醇的混合物在室温和50psi压力下, 用0.8g钨/炭(10%)氢化(帕尔氢化器)17小时。过滤除去催化剂且浓缩溶液至小体积, 并向混合物中加入丙酮。过滤分离结晶, 得到1.0g (56%) 外消

旋-1-(2-甲基-3-苯基丙基)-4-(苯基甲基)哌啶·HCl  
m. p. 177-178°C。为了分析该化合物样品于乙醇-丙酮中重结晶，  
m. p. 177-178°C。

用氢氧化铵作为碱将一等份的上述盐即外消旋-1-(2-甲基-3-苯基丙基)-4-(苯基甲基)哌啶·HCl转化成为游离碱，并用乙酸乙酯提取，为了分析，蒸馏该碱，即外消旋-1-(2-甲基-3-苯基丙基)-4-(苯基甲基)哌啶，b. p. 168-170°C (0.05Hgmm)。

## 实施例 2 2

### 片剂 (湿法制粒)

成分	mg / 片			
	5mg	25mg	100mg	500mg
1. (R*,S*)-外消旋- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇	5	25	100	500
2. 无水乳糖DTG	125	105	30	150
3. 淀粉-Rx-1500	6	6	6	30
4. 微晶纤维素	30	30	30	150
5. 硬脂酸镁	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
总量	167	167	167	835

### 制造方法

1. 混合 1、2、3 和 4 各成分并用纯化水制粒。
2. 在 50℃ 干燥颗粒。
3. 将颗粒通过适当的碾磨设备。
4. 加入化合物 5 并混合三分钟：用适当压力压片。

### 实施例 2.3

#### 胶囊剂

成分	mg / 片			
	5mg	25mg	100mg	500mg
1. (R*,S*)-外消旋- $\alpha$ -(4-羟基苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基)-1-哌啶丙醇	5	25	100	500
2. 无水乳糖	159	123	148	---
3. 玉米淀粉	25	35	40	70
4. 滑石	10	15	10	25
5. 硬脂酸镁	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>5</u>
总量	200	200	300	600

### 制造方法

1. 在适当的混合器中混合 1、2 和 3 成分 30 分钟；
2. 加入 4 和 5 成分并混合 30 分钟；
3. 装入适合的胶囊中。

实施例 2.4  
片剂（湿法制粒）

成分	mg / 片			
	5mg	25mg	100mg	500mg
1. [S-(R*,S*)]- $\alpha$ -(4-羟基 苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯基甲基) -1-哌啶丙醇	5	25	100	500
2. 无水乳糖DTG	125	105	30	150
3. 淀粉-Rx 1500	6	6	6	30
4. 微晶纤维素	30	30	30	150
5. 硬脂酸镁	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>5</u>
总量	167	167	167	835

制造方法

1. 混合 1、2、3 和 4 各成分并用纯化水制粒。
2. 在 50 °C 干燥颗粒。
3. 将颗粒通过适当的碾磨设备。
4. 加入化合物 5 并混合三分钟；用适当压力压片。